

učební texty Univerzity Karlovy

Berta Otová,
Romana Mihalová,
Klára Bobková

ZÁKLADY BIOLOGIE A GENETIKY ČLOVĚKA



KAROLINUM

ZÁKLADY BIOLOGIE A GENETIKY ČLOVĚKA

Berta Otová, Romana Mihalová, Klára Bobková

Recenzovali:

RNDr. Ivan Votruba, DrSc.

doc. MUDr. Drahomíra Křenová, CSc.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

Praha 2020

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání druhé

© Univerzita Karlova, 2020

© Berta Otová, Romana Mihalová, Klára Bobková, 2020

ISBN 978-80-246-4565-0

ISBN 978-80-246-4583-4 (online : pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

Předmluva	11
1. MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST (B. Otová)	13
1.1 Základní genetická terminologie	13
1.2 Monohybridismus	15
1.3 Dihybridismus	17
1.3.1 Interakce nealelních genů	18
2. VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ (B. Otová)	21
2.1 Monogenně děděná onemocnění	21
2.1.1 Autosomálně recesivní onemocnění (AR onemocnění)	21
2.1.2 Autosomálně dominantní onemocnění (AD onemocnění)	25
2.1.3 Gonosomálně recesivně dědičná onemocnění (GR onemocnění)	27
2.1.4 Gonosomálně lokalizovaná dominantně dědičná onemocnění (GD onemocnění)	30
2.1.5 Výbrané příklady Mendelovsky děděných fyziologických znaků	30
2.2 Procvičování	33
3. MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST (KVANTITATIVNÍ GENETIKA) (B. Otová)	34
3.1 Polygenní (kvantitativní) determinace	34
3.1.1 Odvození jednoduchého modelu polygenní dědičnosti (neuvažujeme vliv prostředí)	35
3.2 Multifaktoriální determinace znaku	37
3.2.1 Dědivost (heritabilita)	38
3.3 Dvojčecí metoda	39
3.4 Model prahového efektu	39
3.5 Multifaktoriálně podmíněné vady a choroby člověka	41
3.5.1 Prevence polygenních chorob	43
3.6 Procvičování	43
4. VAZBA GENŮ (B. Otová)	44
4.1 Rekombinace a vazba genů	45
4.1.1 Genetická (vazebná) vzdálenost	46
4.1.2 Jednotka mapové vzdálenosti	48
4.2 Genetické poradenství a vazba	50
4.2.1 Využití genetických polymorfismů v diagnostice – vazebná analýza pomocí markerů	50
4.2.1.1 Rodokmenová studie	50
4.2.1.2 Vazebná analýza pomocí polymorfismu délky restrikčních fragmentů	53
4.3 Mapování a sekvenování genomu	56
4.3.1 Fyzikální a genetická (vazebná) mapa	56
4.3.2 Projekt mapování lidského genomu (Human Genome Project)	56
4.4 Procvičování	57

5. POPULAČNÍ GENETIKA (B. Otová)	58
5.1 Zákonitost Castle-Hardy-Weinbergova (C-H-W)	59
5.1.1 Odhad genových frekvencí	60
5.1.2 X vázané geny a geny s mnohotnou alelií	61
5.1.3 Polymorfismus	62
5.1.3.1 Populační polymorfismus	62
5.1.3.2 Genetické polymorfismy	62
5.1.3.3 Jednonukleotidové polymorfismy (Single Nucleotide Polymorphism – SNP)	62
5.2 Selektce	63
5.2.1 Selektce proti recesivním homozygotům	64
5.2.2 Preference heterozygotů	64
5.3 Mutace	65
5.3.1 Mutagenní faktory	66
5.3.2 Rozdělení mutací podle vlivu na nositele mutace	67
5.3.3 Mutačně-selekční rovnováha	67
5.4 Migrace	67
5.5 Příbuzenské sňatky	67
5.5.1 Inbred (inbreeding)	69
5.5.2 Genetická zátěž populace	70
5.6 Struktura populací	70
5.6.1 Genetický drift	70
5.6.2 Efekt zakladatele	72
5.7 Procvičování	72
6. BUŇKA A BUNĚČNÉ DĚLENÍ (B. Otová)	73
6.1 Prokaryota a eukaryota	73
6.1.1 Prokaryota – bakterie	73
6.1.2 Eukaryota	74
6.2 Buněčný cyklus somatických buněk eukaryot	76
6.2.1 Interfáze	77
6.2.1.1 G1 fáze	77
6.2.1.2 S fáze	80
6.2.1.3 G2 fáze	81
6.2.2 Mitóza	81
6.2.3 Buněčná smrt – Apoptóza	83
6.3 Meióza	84
6.3.1 Průběh meiózy	84
6.3.2 Gametogeneze	89
6.3.2.1 Spermatogeneze	89
6.3.2.2 Oogeneze	89
6.4 Procvičování	91
7. CYTOGENETIKA (K. Bobková)	92
7.1 Interfázní chromosom (chromatin)	92
7.2 Mitotický chromosom	92
7.3 Karyotyp	95
7.3.1 Cytogenetické vyšetření	95
7.3.2 Barvení chromosomů	96
7.4 Molekulární cytogenetika	98
7.4.1 Microarray	98
7.5 Chromosomové aberace	99
7.5.1 Numerické chromosomové aberace	99
7.5.1.1 Syndromy podmíněné numerickými chromosomovými aberacemi autosomů	100
7.5.1.2 Syndromy podmíněné numerickými chromosomovými aberacemi gonosomů	101
7.5.2 Strukturální chromosomové aberace	102

7.5.2.1 Syndromy podmíněné strukturálními aberacemi chromosomů	104
7.6 Procvičování	106
8. MOLEKULÁRNÍ GENETIKA (B. Otová)	107
8.1 Centrální dogma	107
8.2 Chemie nukleových kyselin	108
8.3 DNA	110
8.3.1 Denaturace DNA	111
8.3.2 Velikost genomu	111
8.3.3 Jaderná DNA	113
8.3.3.1 Jedinečné sekvence	113
8.3.3.2 Nekódující sekvence	114
8.3.3.3 Repetitivní sekvence	114
8.3.4 Replikace DNA	115
8.3.4.1 Telomery	117
8.4 RNA	117
8.4.1 Ribosomální RNA (rRNA)	118
8.4.2 Transferová RNA (tRNA)	118
8.5 Transkripce	119
8.5.1 Promotor	120
8.5.2 Posttranskripční úpravy	120
8.5.3 Reverzní transkripce	121
8.6 Translace	121
8.6.1 Genetický kód	122
8.6.2 Průběh translace	123
8.7 Regulace genové exprese	123
8.8 Mutace a reparační mechanismy	125
8.8.1 Reparace DNA	125
8.9 Mimojaderná dědičnost	126
8.9.1 Mitochondriální genom	126
8.9.2 Matroklinní dědičnost	127
8.9.3 Mitochondriální mutace	127
8.9.4 Mitochondriální onemocnění	127
8.10 Genové inženýrství	128
8.10.1 Analýza DNA	128
8.10.2 Polymorfismus délky restrikčních fragmentů (RFLP)	129
8.10.3 Southernův přenos	130
8.10.4 Polymerázová řetězová reakce (PCR)	131
8.10.5. Sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing – NGS)	133
8.10.6 Genové banky a genové knihovny	134
8.10.7 DNA čipy (expresní profilování)	134
8.10.8 DNA diagnostika	135
8.10.8.1 Přímá diagnostika monogenně děděných onemocnění	135
8.10.8.2 Nepřímá diagnostika	137
8.11 Procvičování	140
9. BUNĚČNÁ SIGNALIZACE (B. Otová)	141
9.1 Typy signálních molekul	142
9.2 Typy signalizací	143
9.2.1 Lokální mediátory	143
9.2.2 Přímá mezibuněčná komunikace	144
9.2.3 Synaptické signalizace	145
9.2.4 Endokrinní signalizace	145
9.2.5 Intrakrinní signalizace	145
9.3 Receptory	145

9.3.1 Iontové kanály	145
9.3.2 Membránové receptory spojené s aktivací G proteinů	146
9.3.3 Membránové receptory s enzymatickou aktivitou	147
10. IMUNOGENETIKA (B. Otová)	149
10.1 Imunita a imunologie	149
10.1.1 Imunita nespecifická – vrozená	149
10.1.2 Imunita specifická (evolučně mladší)	150
10.1.2.1 Antigen	150
10.1.2.2 Receptory lymfocytů	151
10.2 Imunitní reakce	152
10.2.1 Bílé krvinky a jejich funkce	152
10.2.1.1 T lymfocyty	153
10.2.1.2 B lymfocyty	153
10.2.2 Imunoglobuliny	154
10.2.3 Ukázka přestavby v super genu pro těžký řetězec imunoglobulinů	155
10.3 Antigenní výbava somatických buněk člověka – vybrané příklady	156
10.3.1 Systém ABO	156
10.3.2 Systém Rh	157
10.3.2.1 Fetální erytroblastóza	158
10.3.3 Systém MN	158
10.3.4 Hlavní histokompatibilní systém člověka (HLA)	159
10.3.4.1 Populační genetika HLA	161
10.3.4.2 Asociace HLA antigenů a chorob	162
10.4 Regulace imunitních reakcí	163
10.5 Transplantace	164
10.5.1 Transplantační pravidla	164
10.5.2 Reakce štěpu proti hostiteli (GvHR)	165
10.5.3 Transplantace u člověka	166
10.6 Alergie	166
10.7 Imunodeficity	167
10.8 Procvičování	167
11. GENETIKA ONKOGENEZE (B. Otová)	168
11.1 Mechanismus vzniku nádorové buňky	170
11.1.1 Protoonkogeny	171
11.1.2 Tumor-supresorové geny	172
11.1.3 Mutátorové geny	174
11.2 Rodinný a sporadický výskyt nádorového onemocnění	174
11.2.1 Retinoblastom	175
11.2.2 Hereditární karcinom prsu a ovarií	175
11.2.3 Familiární adenomatózní polypóza (FAP)	177
11.2.4 Hereditární Li-Fraumeni syndrom	177
11.3 Kumulace mutací v buňce vedoucí k maligní transformaci	177
11.4 Mutagení faktory vnějšího prostředí	178
11.4.1 Chemické látky	178
11.4.2 Fyzikální vlivy	179
11.4.3 Biologické vlivy	179
11.5 Mechanismy sekundárně ovlivňující vznik nádorů	180
11.5.1 Geny pro reparaci DNA	180
11.5.2 Imunitní systém a nádorová onemocnění	180
11.6 Cytogenetická charakteristika nádorového růstu	181
11.7 Preventivní opatření a směry terapie	184
11.8 Procvičování	184

12. POČETÍ A PRENATÁLNÍ VÝVOJ (R. Mihalová, B. Otová)	185
12.1 Početí a časný vývoj zárodku	185
12.1.1 Genomický imprinting	185
12.1.2 Infertilita, sterilita	186
12.1.3 Asistovaná reprodukce	187
12.2 Prenatální vývoj	187
12.3 Buněčná specifikace v průběhu prenatálního vývoje	188
12.3.1 Kmenové buňky	188
12.3.1.1 Terapeutické využití kmenových buněk	189
12.3.2 Diferencované buňky	189
12.4 Genetická kontrola prenatálního vývoje	189
12.4.1 Molekulární aspekty vývoje	190
12.4.1.1 HOX geny	190
12.4.1.2 PAX geny (PAIRED-BOX GENY)	191
12.4.1.3 Morfogeny – vybrané příklady	191
12.4.1.4 Diferenciace pohlaví	191
12.5 Inaktivace chromosomu X	192
12.5.1 X chromatin	193
12.6 Vrozené vývojové vady	194
12.6.1 Teratogeny a jejich působení	195
12.6.2 Nemoci matky	196
12.7 Procvičování	196
13. POSTNATÁLNÍ VÝVOJ ČLOVĚKA (B. Otová)	197
13.1 Dětský věk	197
13.2 Růst	197
13.2.1 Sekulární akcelerace – urychlení růstu a dospívání ve srovnání s předchozími generacemi	198
13.2.2 Funkční zvláštnosti dítěte	198
13.3 Puberta	199
13.4 Střední věk, životní styl a jeho význam pro člověka	199
13.4.1 Vymezení a charakteristika středního věku	199
13.4.1.1 Faktory ovlivňující zdraví	200
13.5 Biologie stárnutí	201
13.5.1 Teorie stárnutí	201
13.5.1.1 Definování procesu stárnutí	201
13.5.1.2 Evoluce a stárnutí	202
13.5.1.3 Biologické příčiny stárnutí – teorie	203
13.5.2 Buněčné aspekty stárnutí	203
13.5.2.1 Buněčné dělení a stárnutí	203
13.5.3 Molekulární aspekty stárnutí	205
13.5.3.1 Volné radikály, peroxidace lipidů, antioxidanty	205
13.5.3.2 Mutace	206
13.5.3.3 Vápník	207
13.5.3.4 Glykace	207
13.5.4 Genetická predispozice stárnutí	208
13.5.4.1 Progerie a progerické syndromy	208
13.5.5 Multifaktoriálně podmíněné choroby vyššího věku	210
13.5.5.1 Genetická predispozice	210
13.5.5.2 Faktory vnějšího prostředí / cílené zásahy ovlivňující proces stárnutí	210
13.5.6 Imunitní systém	211
13.5.7 Kalendářní stáří, dlouhověkost	212
14. FARMAKOGENETIKA, NUTRIGENETIKA (B. Otová)	214
14.1 Farmakogenetika	214
14.2 Farmakogenomika	214

14.3 Nádorová onemocnění	215
14.3.1 Cytochromy P450	215
14.3.1.1 AmpliChip CYP450 test	216
14.3.2 Tamoxifen	216
14.3.2.1 Variabilita genu <i>CYP2D6</i>	216
14.3.3 5-fluorouracil (pyrimidinový analog)	217
14.3.4 Azathioprin	217
14.3.5 Irinotecan (lék CAMPTO)	217
14.4 Tuberkulóza	218
14.5 Antidepressivum paroxetin	218
14.6 Primachin (antimalarikum)	218
14.7 Mnohočetná léková rezistence (MDR)	219
14.7.1 ATP adenosintrifosfát-vázající membránové transportéry (ABC transportéry)	219
14.7.1.1 P-glykoprotein	219
14.8 Nutriogenetika a nutri genomika	219
14.8.1 Nutriogenetika	219
14.8.2 Nutri genomika	219
14.8.3 Mikrobiom	220
14.8.3.1 Střevní bakteriom	220
14.8.4 Monogenně děděná onemocnění	222
14.8.4.1 Fenyلكetonurie	222
14.8.4.2 Perzistující tolerance laktózy	222
14.8.5 Multifaktoriálně determinované choroby	222
14.8.5.1 Autoimunitní onemocnění	223
14.8.5.2 Diabetes mellitus II. typu	223
14.8.5.3 Kardiovaskulární choroby	224
14.8.5.4 Nutriogenetika a nádory	225
14.8.6 Metabolismus alkoholu	225
15. LÉKAŘSKÁ GENETIKA (R. Mihalová)	227
15.1 Genetická konzultace	227
15.2 Metody genetické prevence	228
15.2.1 Prevence nádorových onemocnění	228
15.2.2 Prevence vrozených vad (VV)	228
15.2.2.1 Primární (prekoncepční) prevence	228
15.2.2.2 Sekundární (prenatální) prevence	229
15.2.2.3 Terciární (perinatální a postnatální) prevence	230
15.3 Etické a právní problémy lékařské genetiky	230
15.3.1 Ochrana osobních údajů	230
15.3.2 Právo informované volby	231
15.3.3 Umělé ukončení těhotenství	231
15.3.4 Presymptomatická diagnostika	231
15.3.5 Asistovaná reprodukce	231
16. PROCVIČOVÁNÍ – VÝSLEDKY (B. Otová)	234

PŘEDMLUVA

Tento učební text je aktualizované vydání *Základů biologie a genetiky člověka* z roku 2008. Struktura předchozího vydání je zachována. Vzhledem k rychlému nárůstu informací z oblasti molekulární genetiky člověka, rozšířujeme nové vydání hlavně o poznatky z této oblasti.

Učební text shrnuje základní znalosti rozsáhlého a dynamicky se rozvíjejícího oboru lékařské biologie a genetiky. Oproti předešlému vydání je rozšířen zejména v oblasti molekulární genetiky, ale i buněčné signalizace, epigenetické (negenetické) regulace genetické informace a o nové poznatky týkající se farmakogenetiky a nutri-genetiky.

Genetika je propojena s většinou klinických oborů, jako je například interna, gynekologie, pediatrie, neurologie, psychiatrie atp. Znalost molekulární podstaty pochodů v organismu je proto nezbytná jednak pro přesné stanovení diagnózy, ale neméně důležitá i pro léčbu. Stále větší důraz je kladen na cílenou individuální léčbu. Tato personifikovaná léčba souvisí s vývojem nových typů léků, které musí zohlednit genetickou podstatou onemocnění a odezvu pacienta na ni.

Učební text *Základy biologie a genetiky člověka* je napsán zejména pro studenty bakalářských nelékařských studijních oborů, ale také pro studující některých oblastí chemie.

Autoři

Doporučená literatura:

Kočárek, E.: *Genetika*, Praha 2010 (učebnice pro gymnázia).

Passarge, E.: *Barevný atlas genetiky*, Praha 2019.

Autoři děkují doc. MUDr. D. Křenové, CSc. a RNDr. I. Votrubovi, DrSc. za recenzi učebního textu.

1 MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST

Genetika – nauka o dědičnosti

Genetika se jako vědní obor začala systematicky rozvíjet ve dvacátém století. Zakladatelem genetiky je brněnský opat **Johan Gregor Mendel** (1822–1884).

Bez znalosti podstaty přenosu genetické informace (geny; chromosomy) matematickou analýzou hybridizačních pokusů, které několikerým opakováním ověřoval, vyvodil, že **rodič má dva párové „faktory“, které podmiňují znak**. Na potomka se přenáší od každého rodiče pouze jeden z nich.

Klasické **Mendelovy pokusy se zahradním hrachem** daly základ poznatkům o přenosu genů z jedné generace do generace další. Při hybridizačních pokusech s hrachem si Mendel vybral sedm párů odlišných znaků, například kulatá nebo svařetělá zrna, vysoké rostliny a zakrslé, červené a bílé květy, zelená a žlutá semena atd.

1.1 ZÁKLADNÍ GENETICKÁ TERMINOLOGIE

Pro oživení základních genetických termínů uvádíme před kapitolou, která se týká Mendelových zákonů, stručnou genetickou terminologii.

Gen je úsek DNA se specifickou funkcí. **Geny** rozlišujeme na: (a) **strukturní geny** pro syntézu specifického polypeptidického řetězce, (b) **geny pro syntézu RNA** (tRNA, rRNA) a (c) **geny regulační**. Podle nich vytvořené bílkoviny regulují expresi strukturních genů a ovlivňují diferenciaci buněk.

Geny při replikaci vytvářejí své vlastní přesné kopie, které se přenášejí do dalších generací buněk.

Strukturní geny většinou obsahují úseky, které jsou přepisovány do mRNA a účastní se proteosyntézy – **exony** a úseky, jejichž funkce dosud nebyla zcela objasněna, a které jsou při postranskripčních úpravách mRNA odstraněny – **introny** (viz kapitola Molekulární genetiky).

Gen je možné chápat jako jednotku **funkce nebo** jako jednotku **informace**, podle které se vytváří podoba organismu – **fenotyp**. Vyskytuje se **v rozdílných formách – alelách**, které se liší ve svém vlivu na realizaci znaku. Při realizaci vlohy ve fenotypu se uplatňují **mezialelní interakce a případný vliv prostředí**. Projev konkrétní alely ovlivňuje: a) penetrance – pravděpodobnost realizace znaku a b) expresivita – síla projevu.

Geny podle vlivu na fenotypový projev lze rozdělit na dva typy – **major-geny** a **minor-geny**.

Major-geny – geny velkého účinku. Vliv prostředí je obvykle nevýznamný, nebo málo významný. Kódují tzv. kvalitativní znaky – tj. znaky kódované jedním nebo jen několika

málo geny (krevní skupiny, barva hrachových semen, struktura hemoglobinu – viz Monogenní dědičnost).

Minor-geny – geny malého účinku. Jednotlivé znaky jsou kódované mnoha geny. Jsou to tzv. kvantitativní znaky. Jednotlivé geny mají malý účinek na realizaci znaku. Vzájemné interakce mezi alelami těchto genů jsou velmi složité. Účinky jednotlivých alel různých genů se často sčítají nebo násobí (viz Multifaktoriální dědičnost).

Expresí eukaryotních genů je souhrn všech dějů, které se podílejí na průběhu transkripce a translace.

Genotyp je genetická výbava jedince, soubor všech alel jedince. V užším pojetí je to dvojice alel téhož lokusu na homologních chromosomech.

Znak představuje z genetického hlediska každou definovatelnou vlastnost organismu. Například krevní skupinu, barvu očí, výšku, polydaktylii (nadpočetné prsty), rozštěp rtu atp.

Soubor všech znaků individua představuje **fenotyp** jedince. V užším smyslu je fenotypem míněna konkrétní forma znaku. Fenotyp je určován genotypem a může být modifikován vnějšími prostředími.

Alely jsou různé formy genu odpovědné za jeho odlišné projevy. V rámci populace může mít jeden gen i více forem (mnohotná alelie – např. krevní systém ABO, polymorfismus transplantačních antigenů kódovaný geny HLA komplexu).

Interakce alel téhož genu (ležících ve stejném lokusu na homologních chromosomech): dvě shodné alely znamenají **homozygotní stav (homozygotní genotyp)**. Jedinec může být buď dominantní homozygot (*AA*) nebo recesivní homozygot (*aa*). Dvě odlišné alely (*Aa*) podmiňují **heterozygotní stav (heterozygotní genotyp)**. **Alely téhož genu** mohou mít vůči sobě **vztah**:

- a) **Úplné dominance a recesivity**, kdy fenotyp jedince určuje dominantní alela již v jedné dávce. Fenotyp odpovídající recesivní alele je při lokalizaci genu na autosomech realizován jen u recesivních homozygotů. V případě genů lokalizovaných na heterochromosomu X, je recesivní alela u mužů vyjádřena i v jedné dávce – hemizygotní stav (pseudodominance).
- b) **Neúplné dominance**, kdy fenotyp heterozygota není shodný s fenotypem homozygotů. Například u dominantního homozygota (*AA*) jsou u rostliny nocenky květy zbarveny červeně. Heterozygotní rostliny (*Aa*) mají květy zbarveny růžově a recesivní homozygoti (*aa*) bíle.
- c) **Kodominance**, genový produkt obou alel se rovnocenně projeví ve fenotypu. Jako příklad můžeme uvést krevní skupiny AB nebo MN. Jedinci s těmito krevními skupinami jsou heterozygoty. Kodominantní vztah mají např. také alely genů, které kódují transplantační antigeny.

Monogenní dědičnost znamená situaci, kdy znak je určován jedním párem genů. Dědičnost odpovídá Mendelovým zákonům. Vnější prostředí má většinou jen malý nebo žádný vliv na expresi monogenně podmíněných znaků. Jednou z výjimek je fenylketonurie (monogenně děděná metabolická vada – viz dále), kdy dieta některé fenotypové projevy onemocnění potlačí.

Pojem **multifaktoriální dědičnost** vyjadřuje skutečnost, že na expresi znaku se podílí jak genetická predispozice, tak faktory vnějšího prostředí. Dědičnost je kontrolována mnoha geny (polygenní dědičnost).

Zpětné křížení je křížení heterozygota (F1 generace) s homozygotem (P generace). **Testovací zpětné křížení** (backcross – Bc) je křížení heterozygota s recesivním homozygotem parentální (P) generace.

Interakce nealelních genů – interakce mezi alelami dvou odlišných genů se uplatňují při realizaci jednoho znaku (viz Dihybridismus).

1.2 MONOHYBRIDISMUS

V hybridizačním pokusu Mendel sledoval jeden pár vybraných znaků, například zbarvení semen. Hybridizační pokusy vždy začínal křížením rostlin z tzv. „čistých linií“ **pro sledovaný znak**. Parentální linie (rodičovské) byli tedy homozygotní pro zvolenou variantu znaku (např. pro žlutá nebo zelená semena; červené versus bílé květy atp.). Křížením jedinců parentální generace získal **hybridy** (křížence) **první filiální generace (F1)** a jejich samosprášením potomstvo **druhé filiální generace (F2)**. Ve všech pokusech se všechny rostliny v F1 generaci vždy podobaly pouze jednomu z rodičů. **F1 generace** byla vždy **uniformní**. Uniformita F1 generace bývá nazývána **1. zákonem dědičnosti Mendelova typu**.

V našem konkrétním případě měly všechny rostliny F1 generace žlutá semena. Ty **znaky**, které se u F1 hybridů manifestovaly ve fenotypu, nazval Mendel **dominantní** a ty, které se v F1 generaci nemanifestovaly, **recesivní**. Po samosprášení rostlin F1 generace se v **F2 generaci** vyskytly jak rostliny s dominantním fenotypem (žlutá semena), tak s recesivním (zelená semena). **Dominantní a recesivní znaky** byly vždy v **poměru 3 : 1**. Přechodné formy mezi znaky nebyly pozorovány. Alely sledovaného genu si označíme **A** (dominantní) a **a** (recesivní).

Samosprášením jednotlivých rostlin F2 generace vznikla F3 generace. Rostliny s recesivním fenotypem v F2 generaci měly v F3 generaci pouze potomstvo s tímto fenotypem (v našem případě zelená semena). Potomstvo rostlin s dominantním fenotypem (žlutá semena), mělo v F3 generaci převážně dominantní, ale i recesivní fenotyp. Mendel z těchto pokusů odvodil, že **fenotypový poměr 3 : 1 v F2 generaci je podmíněn genotypovým poměrem 1 (AA) : 2 (Aa) : 1 (aa)**.

Z těchto párových “faktorů” však **pouze jeden je předáván potomkovi. Který z nich, je náhodný jev. Tento závěr je označován jako 2. Mendelův zákon, zákon náhodné segregace genů do gamet**.

Genotyp parentální generace (jejích somatických buněk) je **AA** a **aa**. **Pohlavní buňky** (gamety) mají, na rozdíl od somatických buněk (tělních), pouze **jednu alelu** (formu genu) **pro každý znak**. Gamety rodiče homozygotní linie se žlutými semeny nesou alelu **A**, gamety homozygotní linie se zelenými semeny alelu **a**. V F1 generaci je fenotyp podmíněn genotypem **Aa**. Každý jedinec F1 generace tvoří dva typy gamet **A** a **a** s 50% pravděpodobností (viz Meióza).

Hybridizační pokus provedený na zahradním hrachu (sledovaný znak – zbarvení semen) znázorňuje Tabulka 1.1.

Tab. 1.1 Fenotypy, genotypy a gamety v parentální generaci

Parentální generace (P)		
Fenotyp	žlutá	zelená
Genotyp	AA	aa
Gamety	A	a

Křížením parentální generace $AA \times aa$ vzniká generace **F1** s uniformním zbarvením semen. Semena jsou žlutá jako u rodiče s dominantním genotypem. Genotyp jedinců F1 generace je heterozygotní Aa .

Tab. 1.2 Fenotyp, genotyp a gamety v první filiální generaci

První filiální generace (F1)		
Fenotyp	žlutá	
Genotyp	Aa	
Gamety	A (50 %)	a (50 %)

Vzájemným křížením jedinců **F1** generace (heterozygotní genotyp Aa) vzniká **F2 generace** s fenotypovými štěpnými poměry **3** (semena žlutá) : **1** (zelená). Genotypové štěpné poměry jsou **1** (AA) : **2** (Aa) : **1** (aa).

Tab. 1.3 Výsledek křížení jedinců F1 generace, vznik F2 generace

Gamety	samičí	A	a	⇒ Genotypy F2 generace
samčí	A	AA	Aa	
	a	Aa	aa	

Tab. 1.4 Fenotyp, genotyp a gamety ve druhé filiální generaci

Druhá filiální generace (F2)			
Fenotyp	žlutá	žlutá	zelená
Genotyp	AA	Aa	aa
Gamety	A	A	a

Když Mendel provedl **zpětné testovací křížení** (Bc) hybridních rostlin F1 generace (Aa) s recesivními homozygoty parentální generace (aa), vyskytly se u nich oba znaky v následující generaci v **poměru 1 : 1**. Tento typ štěpení je nazýván **3. Mendelův zákon**.

U hybridních rostlin vznikají dva typy gamet. 50 % gamet nese dominantní alelu (A), 50 % recesivní alelu (a). Recesivní homozygot tvoří jediný typ gamet s recesivní alelou. Polovina potomstva jsou heterozygoti (Aa) s fenotypem odpovídajícím dominantní alele (žlutá semena) a polovina recesivní homozygoti (aa) se zelenými semeny.

Tatáž zákonitost platila pro všech sedm znaků, které Mendel jednotlivě sledoval.

Tab. 1.5 Zpětné testovací křížení

Gamety	F1	A	a	⇒ Genotypy Bc generace
parentální	a	Aa	aa	
	a	Aa	aa	

1.3 DIHYBRIDISMUS

V další sérii pokusů Mendel sledoval u hrachu **dva znaky současně**. Například rostliny s kulatými a žlutými semeny (gen A; alely *A/a*) a se semeny svraštělými a zelenými (gen B; alely *B/b*).

F1 generace byla **uniformní**. V tomto případě byla semena kulatá a žlutá. **V F2 generaci** vznikly **čtyři fenotypové kombinace** v poměru **9 : 3 : 3 : 1** (respektive 9/16; 3/16; 3/16; 1/16).

Tab. 1.6 Parentální generace, dihybridismus

Parentální generace (P)		
Fenotyp	Žlutá, kulatá	Zelená, svraštělá
Genotyp	AABB	<i>aabb</i>
Gamety	<i>AB</i>	<i>ab</i>

Tab. 1.7 Schéma křížení při sledování dvou znaků v F1 generaci

První filiální generace (F1)				
Fenotyp	Žlutá, kulatá			
Genotyp	<i>AaBb</i>			
Gamety	<i>AB</i> (25 %)	<i>Ab</i> (25 %)	<i>aB</i> (25 %)	<i>ab</i> (25 %)

Tab. 1.8 Schéma křížení při sledování dvou znaků v F2 generaci

Druhá filiální generace (F2)						
Gamety	samičí	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>	
Samičí	<i>AB</i>	<i>AABB</i>	<i>AABb</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>	⇒ Genotypy F2 generace
	<i>Ab</i>	<i>AABb</i>	<i>AAbb</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	
	<i>aB</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>	<i>aaBB</i>	<i>aaBb</i>	
	<i>ab</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>	

Fenotyp semen – štěpné poměry:

9 (žlutá a kulatá) : **3** (žlutá a svraštělá) : **3** (zelená a kulatá) : **1** (zelená a svraštělá)

Genotyp A.B. : A.bb : aaB. : aabb

(Tečka znamená, že druhá alela může být buď dominantní, nebo recesivní.)

Tab. 1.9 Dihybridismus, testovací křížení

Zpětné testovací křížení (Bc)					
Gamety	F1	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
Parentální (<i>aabb</i>)	<i>ab</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>
	<i>ab</i>				
	<i>ab</i>				
	<i>ab</i>				

Potomci zpětného křížení jedinců F1 generace s dvojnásobnými recesivními homozygoty parentální generace tvoří čtyři **fenotypové třídy v poměru 1 : 1 : 1 : 1**. Fenotypy: rostliny s oběma dominantními znaky (semena žlutá a kulatá), s jedním znakem dominantním a druhým recesivním (semena žlutá a svráštělá) a reciproce (semena zelená a kulatá) a s oběma znaky recesivními (semena zelená a svráštělá). Genotypy: *AaBb, Aabb, aaBb, aabb*.

Sledování dvou znaků současně (dihybridismus) ukázalo, že **odlišné genové páry segregují do gamet na sobě nezávisle**. Tento fakt je nazýván **4. Mendelovým zákonem. Zákonitost volné kombinovatelnosti genů v gametách platí v případě, že sledované geny jsou lokalizovány na různých párech chromosomů**. Volná kombinovatelnost genů nastává i v případě jejich lokalizace na stejném chromosomu při mapové vzdálenosti 50 cM (viz vazba genů).

Štěpné poměry vyplývající z Mendelových zákonů jsou odrazem pravděpodobnosti, s jakou jednotlivé typy potomků mohou vznikat (mají pravděpodobnostní povahu). V reálných hybridizačních experimentech mohou být empiricky získané štěpné poměry ovlivněny náhodnými statistickými odchylkami. Proto je vždy nezbytné shodu empirických štěpných poměrů s určitým předpokladem způsobu dědičnosti ověřovat pomocí statistických pravděpodobnostních testů (např. neparametrický Chí-kvadrát-test).

1.3.1 Interakce nealelních genů

Interakce mezi dvěma geny (alelami dvou odlišných genů – nealelní interakce) se uplatňují při fenotypovém projevu jednoho znaku. **Nealelní interakce většinou vedou u dihybridismu k modifikaci Mendelovských fenotypových štěpných poměrů 9 : 3 : 3 : 1 v F2 generaci** (viz výše). Změny fenotypových štěpných poměrů F2 generace a testovacího zpětného křížení ukazuje Tabulka 1.10.

Tab. 1.10 Vybrané příklady interakcí alel dvou genů

Nealelní genové interakce	Štěpné poměry	
	F2	Bc
KOMPLEMENTARITA	9 : 7	1 : 3
RECESIVNÍ EPISTÁZE	9 : 3 : 4	1 : 1 : 2
DOMINANTNÍ EPISTÁZE	12 : 3 : 1	2 : 1 : 1
NEKUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY S DOMINANCÍ	15 : 1	3 : 1
KUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY S DOMINANCÍ	9 : 6 : 1	1 : 2 : 1
KUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY BEZ DOMINANCE	1 : 4 : 6 : 4 : 1	1 : 2 : 1

Pro ilustraci nealelních interakcí uvádíme dva příklady u člověka:

Recesivní epistáze:


a) Albinismus

Tvorba pigmentu je, velmi zjednodušeně, podmíněna interakcí dvou genů. **Jeden** z nich ovlivňuje **možnost tvorby pigmentu, druhý konkrétní zabarvení**. Nadřazený (epistatický)

gen je tzv. chromogen C, jehož **dominantní alela (C)** podmiňuje **syntézu enzymu tyrosinasy** (enzymu nezbytného pro tvorbu pigmentu melaninu). **Recesivní homozygoti (cc)** tento enzym netvoří a v důsledku toho u nich nevzniká pigmentace (**albíni**). Druhý gen je odpovědný za konkrétní zbarvení (např. pokožky, duhovky, ...). Tento gen označíme gen B s alelami *B/b*; alela *B* podmiňuje tmnější zbarvení / alela *b* světlejší zbarvení. Štěpné poměry v F2 generaci při tomto typu nealelní interakce jsou **9 : 3 : 4**, tzn., že **recesivní homozygoti cc nesyntetizují tyrosinasy** a tím je zamezena tvorba pigmentu. Recesivní homozygotie v chromogenu C má nadřazený (epistatický) účinek na fenotypový projev. Tabulka 1.11 ukazuje genotypy F2 generace a odvození fenotypových štěpných poměrů 9 : 3 : 4.

Tab. 1.11 Recesivní epistáze

		Druhá filiální generace (F2)			
Gamety	samičí	<i>CB</i>	<i>Cb</i>	<i>cB</i>	<i>cb</i>
Samčí	<i>CB</i>	<i>CCBB</i>	<i>CCBb</i>	<i>CcBB</i>	<i>CcBb</i>
	<i>Cb</i>	<i>CCBb</i>	<i>CCbb</i>	<i>CcBb</i>	<i>Ccbb</i>
	<i>cB</i>	<i>CcBB</i>	<i>CcBb</i>	<i>ccBB</i>	<i>ccBb</i>
	<i>cb</i>	<i>CcBb</i>	<i>Ccbb</i>	<i>ccBb</i>	<i>ccbb</i>



Genotypy F2 generace

b) Krevně skupinový systém ABO

Pro vznik antigenů krevně skupinového systému ABO je nutná kooperace genů **H** (dominantní alela *H*, recesivní *h*) a genu, který kóduje alely *A*, *B*, *O* krevně skupinového systému ABO. Lokusy těchto dvou genů jsou na odlišných chromosomech. **Produkty obou genů jsou enzymy, které přenášejí cukry k prekurzorovému oligosacharidovému řetězci.** Prekurzorový oligosacharidový řetězec tvoří čtyři cukerné zbytky.

Dominantní alela H kóduje enzym fukosyltransferasu, který **na konec prekurzorového řetězce** připojuje cukr **L-fukosu**. Připojením L-fukosu se prekurzorový řetězec prodlouží na **řetězec pěti cukrů** zvaný **H substance (= antigen H)**. Recesivní alela *h* enzym fukosyltransferasu **nekóduje**, a proto **recesivní homozygoti hh netvoří H substance** (antigen H). **Neumožní tak realizaci** genů ABO systému. **Pro fenotypový projev ABO systému je tedy nezbytná přítomnost dominantní alely genu H (genotyp HH nebo Hh).**

Enzym kódovaný alelou A (D-galaktosaminyltransferasa) **připojuje** k H substanci šestý sacharid **N-acetylgalaktosamin**; tím vzniká struktura – antigen A. **Alela B** kóduje enzym D-galaktosyltransferasu, která k H substanci **připojuje galaktosu**; vznikne antigen B. **Alela O** systému ABO je **ztrátová mutace**, žádný enzym **nekóduje**. U **homozygotů OO** je detekována pouze **substance H**.

Alely *A* a *B* jsou vůči sobě kodominantní a obě jsou vůči alele *O* dominantní. Podle přítomných antigenů můžeme rozlišit lidi do čtyř krevních skupin: A (genotyp AA nebo AO), B (genotyp BB nebo BO), AB (genotyp AB), O (genotyp OO) (viz též Imunogenetika).

Recesivní epistáze – recesivní homozygoti **hh neumožní uplatnění** žádné z alel krevně skupinového systému ABO. Recesivní homozygoti **hh** budou mít **krevní skupinu 0, Bombajský fenotyp**, ale **odlišný statut přirozených protilátek**, než náleží krevní skupině 0 s genotypem OO a za přítomnosti dominantní alely *H* (Tabulka 1.12 a 1.13).

Krevně skupinový systém ABO je výjimečný přítomností **přirozených protilátek** (aglutininů) v séru proti nepřítomným antigenům.

Tab. 1.12 Schéma antigenů a protilátek v ABO a H systému – genotyp *HH* nebo *Hh*.

Krevní skupina	A a B antigeny	Protilátky anti-A/anti-B	Protilátky anti-H
A	A	anti-B	žádné
B	B	anti-A	žádné
AB	A i B	žádné	žádné
0	žádný	anti-A i anti-B	žádné

Tab. 1.13 Bombajský fenotyp – schéma antigenů a možných protilátek v ABO a H systému – genotyp *hh*.

Krevní skupina	A a B antigeny	Protilátky anti-A/anti-B	Protilátky anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H

2 VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ

Genealogie – nauka o rodokmenech

Genealogie patří mezi základní **genetické metody** u člověka. Je to metoda, která sleduje genetické zákonitosti přenosu konkrétního znaku v rodinách v souvislosti s příbuzenskými vztahy mezi předky a potomky.

Je využívána klinickými genetiky v **genetickém poradenství**.

Základem genealogické metody je grafické zaznamenání rodových vztahů mezi členy rodiny v jednotlivých generacích; **vytvoření rodokmenu** (viz Obr. 2.1). Rodokmen graficky zachycuje základní informaci o výskytu vybraného znaku. V rodokmenu je šipkou vyznačena osoba, která poskytuje informace pro vytvoření rodokmenové studie a má zájem o zhodnocení pravděpodobnosti opakování znaku – proband. Při sestavování rodokmenu jsou jednotlivé **generace značeny římskými číslicemi** (I., II., III. generace); **příslušníci** jedné **generace arabskými číslicemi**.

Písemný záznam (legenda) poskytuje **detaillnější informace** o rodině.

Klinický genetik hodnotí, zda onemocnění je, nebo není dědičně podmíněné a jaká je pravděpodobnost jeho výskytu u dalších členů rodiny (riziko opakování). Poskytuje rodině informaci, jak genetickým rizikům čelit. Podmínkou pro posouzení situace je znalost diagnózy a sestavení co nejobsáhlejšího rodokmenu. V současné době je u většiny monogenně děděných chorob možné navázat na pravidla Mendelovské dědičnosti a metodami molekulární genetiky určit jedince s mutovanou alelou (viz kapitola Mutace).

Na Obrázku 2.1 jsou znázorněny nejdůležitější symboly, pomocí kterých je tvořen rodokmen.

2.1 MONOGENNĚ DĚDĚNÁ ONEMOCNĚNÍ

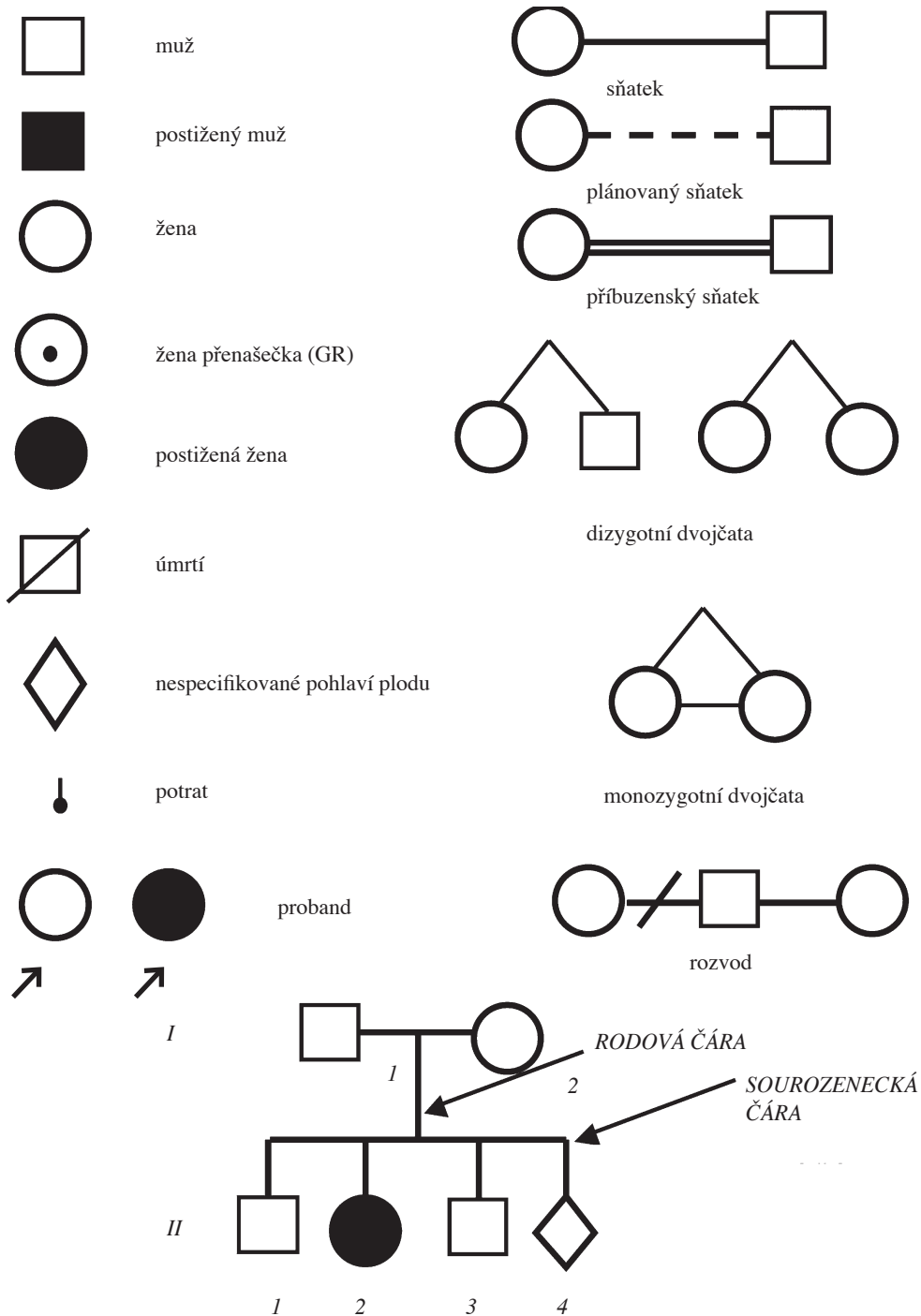
Experimentální výsledky Mendelových pokusů jsou využívány i v oblasti medicíny.

Následující text uvádí příklady Mendelovskými děděnými chorob a výpočet pravděpodobnosti výskytu onemocnění. Bez této základní znalosti není možná zpřesňující diagnóza metodami molekulární genetiky (viz kapitola Molekulární genetiky).

2.1.1 Autosomálně recesivní onemocnění (AR onemocnění)

AR onemocnění se manifestují jen u recesivních homozygotů.

Pro choroby podmíněné autosomálně recesivně platí, že **zdravým rodičům se může narodit postižené dítě** (recesivní homozygot *aa*). Pak to znamená, že oba rodiče jsou heterozygoti



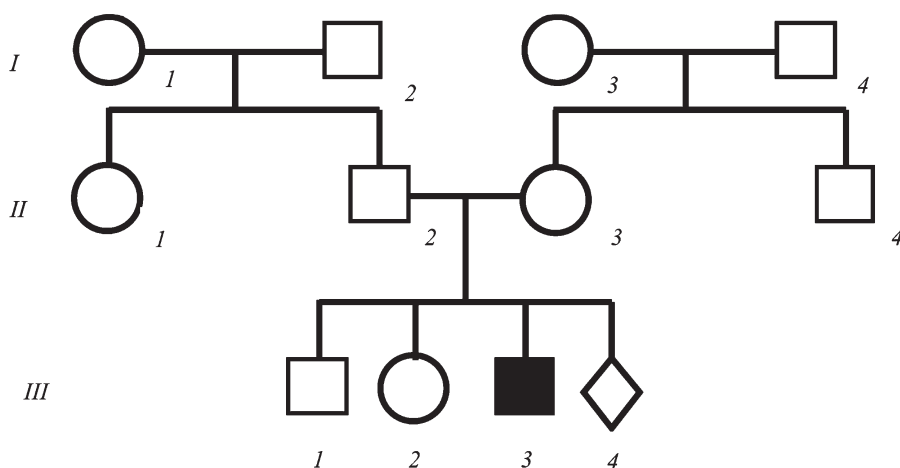
Obr. 2.1 Vybrané symboly používané při sestavování rodokmenu

pro daný gen (Aa). Zdravý sourozenec postiženého dítěte může být pro sledovaný gen heterozygotem s pravděpodobností $2/3$ nebo dominantním homozygotem s pravděpodobností $1/3$ (viz Monohybridismus; **Tabulka 1.3**). Obě pohlaví jsou postižena se stejnou pravděpodobností.

Dvěma zdravým heterozygotům se narodí postižené dítě s 25 % pravděpodobností, což vyplývá z Mendelova pravidla o segregaci genů do gamet a náhodné kombinaci gamet při oplození u monohybridismu. Příbuzenské šňatky výskyt AR onemocnění zvyšují (viz kapitola Populační genetika).

Rodokmen s výskytem AR choroby je znázorněn na Obrázku 2.2; v rámečku pod rodokmenem jsou uvedeny genotypy členů rodiny II. a III. generace. Výpočet pravděpodobného genotypu vyplývá z Tabulky 1.3 (kapitola Monogenní dědičnost).

Příklady autosomálně recesivních onemocnění:



Genotypy

Zdraví jedinci – genotyp AA nebo Aa

Postižení jedinci – genotyp aa

Rodiče II/2 a II/3 jsou heterozygoti Aa

**Zdravé dítě III/1, III/2: genotyp AA (pravděpodobnost $1/3$)
nebo Aa (pravděpodobnost $2/3$)**

Postižené dítě III/3: genotyp aa

III/4: pravděpodobnost narození dítěte

a) **postiženého** (genotyp aa) $1/4$

b) **zdravého** (genotyp AA, Aa) $3/4$

Obr. 2.2 Autosomálně recesivní dědičnost

A – dominantní alela; a – recesivní alela – mutovaná

Cystická fibróza

Cystická fibróza je jedno z nejčastějších autosomálně recesivních onemocnění člověka, které postihuje zejména činnost žláz s vnější sekrecí. Výskyt cystické fibrózy je 1/2500 narozených dětí. Onemocnění postihuje zejména plíce a pankreas. V plicích se vyskytuje množství vazkého hleny, které omezují průchodnost průdušek a průdušinek. V důsledku sekundárních infekcí dochází k poškození plic, které je nejčastější příčinou smrti. U 85 % pacientů dochází také k ucpání kanálek slinivky břišní sekretem. Nepostradatelné trávicí enzymy nemohou proto být dopraveny do střev. Dalším postiženým orgánem jsou asi u 5 % pacientů játra. Ucpávání drobných žlučodův znesnadňuje trávení a narušuje funkci jater. Cystická fibróza je jednou z příčin neplodnosti mužů. Průměrná doba přežití jedinců postižených cystickou fibrózou je 25 let. **Onemocnění je vyvoláno mutací v genu *CFTR*** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Produkt genu *CFTR* je protein, který **reguluje přechod chloridových iontů kanálky buněčné membrány**. Mutovaný gen kóduje změněný protein a membránové kanálky jsou nefunkční. Změněná funkce buněčné membrány narušuje výměnu iontů a vede k patologickému poškození buněk.

Mutace genu *CFTR* mění původní dominantní alelu (*A*), která zajišťuje funkci kanálků pro chloridové ionty, na alelu recesivní (*a*). Dominantní homozygoti (*AA*) i heterozygoti (*Aa*) jsou zdraví. Postižení jedinci jsou recesivní homozygoti (*aa*). V lidské populaci je známo více než 2000 různých typů recesivních mutací genu *CFTR*. Postižený jedinec (obecně recesivní homozygot) však nemusí mít v genu *CFTR* na párových chromosomech shodný typ mutace. V klinické genetice se pro takovou situaci u geneticky podmíněných chorob používá výraz složený heterozygot. Termín **složený heterozygot** označuje stav, kdy **jedinec má obě alely mutované, ale v každé alele je tato mutace jiná**. V alelách je odlišná změna v sekvenci nukleotidů v určitém úseku DNA.

Fenylketonurie

Fenylketonurie se projevuje zvýšením hladiny fenylalaninu v krvi, který poškozuje CNS a vede k poruchám psychomotorického vývoje dítěte. Onemocnění je **vyvoláno nedostatkem enzymu fenylalaninhydroxylasy, který katalyzuje přeměnu fenylalaninu na tyrosin**. Vyšetření všech novorozenců cca 3. den po narození v rámci novorozeneckého screeningu dovoluje včasnou terapii v případě postižení dítěte. Pokud je hladina fenylalaninu u postiženého dítěte řízena dietou (minimální obsah fenylalaninu, zvýšené množství tyrosinu), je jeho vývoj normální. U neléčených případů vede onemocnění k těžkým mentálním defektům, oligofrenii. Výskyt je 1/10 000 narozených dětí.

Ženy recesivní homozygotky, u kterých je díky dietě zamezen rozvoj fenylketonurie, musí opět dodržovat dietu s minimálním obsahem fenylalaninu již před a během těhotenství. Pokud žena nedodrží dietu, vyvolá u plodu poškození CNS a psychomotorickou retardaci (viz Teratogeny a jejich působení).

Galaktosemie

Příčinou **galaktosemie je deficiencie enzymu pro trávení galaktosy** (mléčný cukr; zejména Galaktosa-1-fosfáturydyltransferasa). Galaktóza se hromadí v organismu a alternativní cestou je metabolizována na galaktitol, který je toxický pro játra, mozek (vznik mentální retardace), ledviny a oční čočky. Neléčené onemocnění vede až ke smrti jedince. Výskyt je přibližně 1 : 60 000 novorozenců. Terapií je bezmléčná dieta.